

First Hit☐ **Generate Collection** **Print**

L7: Entry 35 of 56

File: JPAB

May 31, 1991

PUB-NO: JP403128330A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 03128330 A

TITLE: DRUG FOR PREVENTION AND THERAPY OF ISCHEMIC KIDNEY DISEASE

PUBN-DATE: May 31, 1991

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

SUZUKI, NOBUHIRO

NISHIKAWA, KOHEI

SHIMAMOTO, NORIO

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

TAKEDA CHEM IND LTD

APPL-NO: JP02100440

APPL-DATE: April 18, 1990

US-CL-CURRENT: 435/948

INT-CL (IPC): A61K 39/395; A61K 39/395; A61K 39/395; C12N 5/20; C12N 15/06; C12P 21/08

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain the subject drug for prevention of ischemic troubles and for prevention and therapy of ischemic kidney diseases of a donor kidney for renal transplantation by mixing an antibody having an inhibitory effect on activities of endoserines.

CONSTITUTION: An antibody having a specific inhibitory effect on actions of endoserines such as contraction activity of mammal aorta vascular smooth muscles and cytotoxicity activities is mixed in. An the above-mentioned antibody, one belonging to either class of IgG, IgA and IgM may be used and an Fab' or Fab fraction prepared by removing Fc or Fc fragment therefrom or a polymer thereof may be used. In the endoserines, endoserine-1 found in a supernatant of a cultured material of endothelial cells and having an amino acid sequence of formula I, endoserine-2 of formula II which sequence is decided from the chromosomal DNA as its gene family, endoserine-3 of formula III and human big-endoserine-1 of formula IV which is a precursor of endoserine-1 are included. The above-mentioned antibody is preferably administrated by intravenous injection 1-3 times a day in a daily dose of 0.01-20mg, especially 0.1-5mg/kg/dosing.

COPYRIGHT: (C)1991,JPO&Japio

⑫ 公開特許公報(A) 平3-128330

⑤ Int. Cl.³

A 61 K 39/395

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)5月31日

ACV N 8829-4C
ABR D 8829-4C
AED// C 12 N 5/20
15/06
C 12 P 21/08
(C 12 P 21/08
C 12 R 1:91)

ZNA 8214-4B

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全7頁)

⑭ 発明の名称 虚血性腎疾患の予防・治療剤

⑯ 特 願 平2-100440

⑰ 出 願 平2(1990)4月18日

優先権主張 ⑱ 平1(1989)5月2日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 平1-112247

㉑ 発明者 鈴木 伸 宏 茨城県つくば市大字矢田部1077番地の50
 ㉒ 発明者 西川 浩 平 京都府京都市西京区大原野上里鳥見町5番地の19
 ㉓ 発明者 嶋本 典 夫 兵庫県神戸市東灘区渦森台4丁目10番地の1
 ㉔ 出願人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
 ㉕ 代理人 弁理士 大多和 明敏 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

虚血性腎疾患の予防・治療剤

2. 特許請求の範囲

(1) エンドセリンの活性を抑制する抗体を含有することを特徴とする虚血性腎疾患の予防・治療剤。

(2) エンドセリンが

Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met

Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe

Cys His Leu Asp Ile Ile Trp

のアミノ酸配列を有するエンドセリン-1である。

請求項1記載の虚血性腎疾患の予防・治療剤。

(3) エンドセリンが

Cys Ser Cys Ser Ser Trp Leu

Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe

Cys His Leu Asp Ile Ile Trp

のアミノ酸配列を有するエンドセリン-2である。

請求項1記載の虚血性腎疾患の予防・治療剤。

(4) エンドセリンが

Cys Thr Cys Phe Thr Tyr Lys

Asp Lys Glu Cys Val Tyr Tyr

Cys His Leu Asp Ile Ile Trp

のアミノ酸配列を有するエンドセリン-3である。

請求項1記載の虚血性腎疾患の予防・治療剤。

(5) エンドセリンが

Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met

Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe

Cys His Leu Asp Ile Ile Trp

Val Asn Thr Pro Glu His Val

Val Pro Tyr Gly Leu Gly Ser

Pro Arg Ser

のアミノ酸配列を有するヒト ビッグエンドセリ

ン-1である、請求項1記載の虚血性腎疾患の予

防・治療剤。

(6) 抗体がエンドセリン(エンドセリン-3を除く)のN端部位

Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met

Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe

Cys あるいは

Cys Ser Cys Ser Ser Trp Leu

Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe
Cys

を認識する抗体であることを特徴とする請求項1記載の虚血性腎疾患の予防・治療剤。

(7) 抗体がエンドセリン-1、エンドセリン-2、およびエンドセリン-3のC端部位

Cys His Leu Asp Ile Ile Trp

を認識する抗体であることを特徴とする請求項1記載の虚血性腎疾患の予防・治療剤。

(8) 抗体がマウスモノクローナル抗体AwETN 40a かあるいは、その抗原結合部位を含む一部分であることを特徴とする請求項1記載の虚血性腎疾患の予防・治療剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は腎移植のためのドナー腎の虚血障害予防剤に関し、さらに虚血性腎疾患の予防・治療剤に関する。

従来の技術

急性腎不全とは腎機能（腎血流および腎糸球体

ムターゼ（SOD）などの効果が検討され報告されているが、再灌流の短時間以内（1～3時間）の腎機能低下抑制はみられるものの、1日後ではその効果は明確ではない。

最近発見された内皮細胞由来のエンドセリンは、生体内投与した場合、腎血管に対して強力かつ持続的な収縮作用を示し、GFRを低下させることが報告されている。しかしながら、これまで内因性エンドセリンの腎臓における生理的役割あるいは病態との関係は、ほとんど解明されていない。

なおエンドセリンに関しては、内皮細胞培養上清中より見出されたエンドセリン-1（アミノ酸配列：Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His Leu Asp Ile Ile Trp）、およびその遺伝子ファミリーとして染色体DNAよりその配列が決定されたエンドセリン-2（アミノ酸配列：Cys Ser Cys Ser Ser Trp Leu Asp Lys Glu Cys Val Tyr Ty

ろ過量（GFR））が突然低下し、血中尿素窒素（BUN）および血清クレアチニンが著しく上昇するような状態を指す。ヒトにおいてみられる急性腎不全は、しばしば虚血によって引き起こされる。このような急性腎不全は通常虚血による組織障害が完成した段階でようやく臨床家の前に現われることが多く、腎組織の自然回復を待つ以外に組織障害を外的に修復させる有効な手段は今のところないと言われている。そこで現在、臨床的に最も要請される分野は、死体腎移植のためのドナー腎を虚血障害から守るための基礎的、臨床的研究であり、組織の虚血障害保護薬剤の探索が行われている。実験的には腎動脈の結紮-再灌流というモデルが使われているが、結紮を解除しても血流量は50程度しか回復せず、腎動脈の持続的収縮が想定される。この持続的な収縮および組織障害を引き起こす媒介物としてはトロンボキサン、カルシウムあるいは活性酸素が考えられており、トロンボキサン合成酵素阻害剤、Ca⁺⁺-エントリ-ブロッカーおよびスーパーオキシド ディス

r Cys His Leu Asp Ile Ile Trp) およびエンドセリン-3（アミノ酸配列：Cys Thr Cys Phe Thr Tyr Lys Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His Leu Asp Ile Ile Trp) が知られている。またエンドセリン-1の前駆体としてアミノ酸38個からなるヒトビッグエンドセリン-1（アミノ酸配列：Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His Leu Asp Ile Ile Trp Val Asn Thr Pro Glu His Val Val Pro Tyr Gly Leu Gly Ser Pro Arg Ser) およびアミノ酸39個からなるブタビッグエンドセリン-1（アミノ酸配列：Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His Leu Asp Ile Ile Trp Val Asn Thr Pro Glu His Ile Val Pro Tyr Gly Leu Gly Ser Pro Ser Arg Ser) も得られている。本明細書においては、これらのエンドセリン関連ペプチドをあわせてエンドセリンと総称する。

発明が解決すべき課題

以上述べたように、ドナー腎の虚血障害予防剤

の提供、ひいては虚血性腎疾患の予防・治療剤の提供が急務であった。

課題を解決するための手段

本発明者等はエンドセリンの作用を特異的に抑制する抗体を作製し、本抗体特有の薬理作用を見出した。

すなわち、腎動脈結紮—再灌流ラットを用いる虚血性急性腎不全モデルにおいて本抗体が腎機能の低下(BUNの上昇)を顕著に抑制することが判明し、これらの知見に基づいてさらに検討の結果、本発明を完成した。

すなわち本発明は腎移植のためのドナー腎の虚血障害予防剤を提供し、さらに虚血性腎疾患の予防・治療剤を提供する。

すなわち本発明はエンドセリンの作用を特異的に抑制する抗体を含有する虚血性腎疾患予防および治療剤である。該エンドセリンの作用としては哺乳動物大動脈血管平滑筋収縮活性、あるいは細胞障害活性等が挙げられる。該抗体としては、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体が含

まれる。

本発明のポリクローナル抗体の調製は一般に免疫抗原のエンドセリンとキャリアー蛋白との複合体をつくり、このものを動物に接種して免疫を行い、該免疫動物から抗エンドセリン抗体含有物を採取、抗体の分離精製を行うことによる。

本発明のモノクローナル抗体の調製に当っては、上記免疫動物から抗体価の高い個体を選び、最終免疫3～5日後に脾臓あるいはリンパ節を採取、それらに含まれる抗体産生細胞を骨髓腫細胞と融合させ、安定的に力価の高い抗体を産生するハイブリドーマを選択し、モノクローナルなハイブリドーマを得ることによる。

免疫抗原のエンドセリンとしては、例えば、前記文献等に記述された天然精製標品あるいは合成標品等いずれも使用でき、先に述べたエンドセリン-1、エンドセリン-2、エンドセリン-3、ヒトビッグ-エンドセリン-1、ブタビッグ-エンドセリン-1およびそれらの一部分がこの中に含まれる。

本発明で用いられる種々のペプチドは、ペプチド合成の公知の常套手段で製造しうる。固相合成法、液相合成法のいずれによってもよい。

固相法によりエンドセリンを合成する場合、メリーフィールドの固相ペプチド合成方法〔ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.), 85, 2149 (1963)]を用いるのが好ましい。不溶性樹脂として当該技術分野で知られたもののいずれであってもよく、例えばクロロメチル化されたスチレン-ジビニルベンゼン共重合体、フェナシルアセティックメチル化されたスチレン-ジビニルベンゼン共重合体のようなポリスチレン型樹脂、ポリジメチルアクリルアミド樹脂のようなポリアミド型樹脂が挙げられる。C末端のN-保護アミノ酸を不溶性樹脂に結合させた後、エンドセリンのC末端側から保護アミノ酸を常法に従って順次結合し、次いでフッ化水素で処理した後、ジスルフィド結合を形成させ目的とするエンドセリンを合成することができる。N-保護アミノ酸としては、 α -アミノ基はすべてB

oc基で保護し、セリン水酸基はBzl基で、グルタミン酸、アスパラギン酸の ω -カルボン酸はOBzl基、リジンの ϵ -アミノ基はCbz基、システインのチオール基はAcm基、MeBzl基、チロシンの水酸基はBr-Z基、ヒスチジンのイミダゾール基はTos基、トリプトファンのインドール基はCHO基で保護するのが好ましい。

液相法による合成の手段としては、たとえば「ザ ペプチズ(The Peptides)」, 第1巻(1966年)、Schroder and Lubke 著、Academic Press, New York, U.S.A.あるいは「ペプチド合成」、泉屋ら著、丸善株式会社(1975年)に記載された方法、たとえばアジド法、クロライド法、酸無水物法、混合無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボジイミダゾール法、酸化還元法、DCC/アディティブ(例、HONB, HOBt, HOSu)法などがあげられる。

哺乳動物を免疫するために用いられるエンドセリンとキャリアー蛋白との蛋白複合体に関し、キャリアー蛋白の種類およびキャリアーとハプテン

(この場合ペプチド)との混合比は、キャリアーにカプリングさせて免疫したハプテンに対して抗体が効率よく出来れば、どの様なものをどの様な比率でカプリングさせてもよいが、例えば、牛血清アルブミンや牛サイログロブリン、ヘモシアニン等を重量比でハプテン1対し 0.1~20、好ましくは1~5の割合でカプルさせる方法が用いられる。

また、ハプテンとキャリアーのカプリングには、種々の縮合剤を用いることが出来るが、グルタルアルデヒドやカルボジイミド、マレイミド活性エステル等が好都合に用いられる。

縮合生成物は温血動物に対して投与により抗体産生が可能な部位にそれ自体あるいは担体、希釈剤とともに投与されるが、なかでも皮下注射が好ましい。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを投与してもよい。投与は通常2~6週毎に1回ずつ、計3~6回程度行われる。

用いられる温血動物としては、たとえばサル、ウサギ、イヌ、モルモット、マウス、ラット、ヒ

ツジ、ヤギ、ニワトリがあげられる。

抗体は上記の方法で免疫された温血動物の血液、腹水(好ましくは血液)などから採取される。抗血清中の抗エンドセリン抗体価の測定は、例えば後記の標識化エンドセリンと抗血清とを反応させたのち、抗体に結合した標識剤の活性を測定することによりなされる。抗体の分離精製は免疫グロブリンの分離精製法(例、塩析法、アルコール沈殿法、等電点沈殿法、電気泳動法、イオン交換体(例、DEAE)による吸脱着法、超遠心法、ゲルろ過法、抗原結合物あるいはプロテイン-A等の活性吸着剤により特異抗体のみを採取し、結合を解離させて抗体を得る特異的精製法)に従って行われる。

このようにして作製された抗体は、IgGを主たる成分とし、IgM、IgA等、他の免疫グロブリンも含む。また、このものはエンドセリンと特異的に結合し、アンジオテンシン-IIには結合しない。

一方、上記のポリクローナル抗体の調製法と同

様に免疫された温血動物、たとえばマウスから抗体価の認められた個体を選択し最終免疫の2~5日後に脾臓またはリンパ節を採取し、それらに含まれる抗体産生細胞を骨髓腫細胞と融合させることにより、抗エンドセリン抗体産生ハイブリドーマを調製することができる。融合操作は既知の方法、たとえばケーラーとミルスタインの方法〔ネーチャー(Nature)、256、495(1975)]に従い実施できる。融合促進剤としてはポリエチレングリコール(PEG)やセンダイウィルスなどが挙げられるが、好ましくはPEGが用いられる。骨髓腫細胞としてはたとえばNS-1、P3U1、SP2/0などがあげられるが、特にP3U1が好ましく用いられる。用いられる抗体産生細胞(脾臓細胞)数と骨髓細胞数との好ましい比率は1:1~20:1程度であり、PEG(好ましくはPEG1000~PEG6000)が10~80%程度の濃度で添加され、20~40℃、好ましくは30~37℃で3~10日間インキュベートすることにより効率よく細胞融合を実施できる。

抗エンドセリンモノクローナル抗体の分離精製は上記のポリクローナル抗体の分離精製と同様に免疫グロブリンの分離精製法に従って行われる。

このようにして作製・精製された抗エンドセリン抗体の中から、エンドセリンの作用を特異的に抑制する抗体をスクリーニングする方法としては、エンドセリンの薬理作用を検出するいかなる方法を用いることも可能であり、例えば、エンドセリンのブタ、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ヒト等、各種血管平滑筋収縮活性を指標とする生体外の測定系、あるいはエンドセリンの上記動物の血圧上昇活性を指標とする生体の測定系が挙げられる。

得られたエンドセリンの作用を特異的に抑制し得る抗体はIgG、IgA、IgMいかなるクラスのものでもよく、またそれらからFcあるいはFc領域を除去したFab'あるいはFab画分あるいはその重合体でもよい。また、エンドセリンの作用を特異的に抑制し得るモノクローナル抗体の変遺伝子部と、ヒトイムノグロブリン定常

遺伝子部とを融合させ、組み換え体として発現させたキメラ抗体を用いることもできる。

また得られた抗体がエンドセリン-1のN端領域を認識する抗体であるならば、この抗体は同時にヒトビッグエンドセリン-1およびブタビッグエンドセリン-1の薬理活性を中和することが期待され、また、エンドセリン-1のC端領域を認識する抗体であるならば、この抗体は同時にエンドセリン-2およびエンドセリン-3の薬理活性を中和することが期待される。

本発明の虚血性腎疾患の予防・治療剤は、そのまま液剤として、または適当な剤型の医薬組成物として、哺乳動物（例、ヒト、ウサギ、イヌ、ネコ、ラット、マウス）に対して経口的または非経口的に投与することができる。投与量は投与対象、対象疾患、症状、投与ルートなどによっても異なるが、たとえば成人の腎不全の予防・治療のために使用する場合には、エンドセリンの活性を抑制する抗体を1回量として通常0.01~20mg/kg体重程度、好ましくは0.1~10mg/kg体重程度、さらに

好ましくは0.1~5mg/kg体重程度を、1日1~5回程度、好ましくは1日1~3回程度、静脈注射により投与するのが好都合である。他の非経口投与および経口投与の場合もこれに準ずる量を投与することができる。症状が特に重い場合にはその症状に応じて増量してもよい。

本発明のエンドセリンの活性を抑制する抗体はそれ自体または適当な医薬組成物として投与される。上記投与に用いられる医薬組成物は、上記エンドセリンの活性を抑制する抗体またはその塩と薬理学的に許容され得る担体、希釈剤もしくは賦形剤とを含むものである。かかる組成物は経口または非経口投与に適する剤形として提供される。

すなわち、たとえば経口投与のための組成物としては、固体または液体の剤形、具体的には錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられる。かかる組成物は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体、

希釈剤もしくは賦形剤を含有するものである。たとえば、錠剤用の担体、賦形剤としては、乳糖、でんぷん、蔗糖、ステアリン酸マグネシウムなどがあげられる。

非経口投与のための組成物としては、たとえば注射剤、坐剤などがあげられ、注射剤は静脈注射剤、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などの剤型を包含する。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわちエンドセリンの活性を抑制する抗体またはその塩を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液などがあげられ、適当な溶解補助剤、たとえばアルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン界面活性剤（例、ポリソルベート80、HCO-50(polyoxyethylene(50 mol)adduct of hydrogenated castor oil)）などと併用してもよい。油性液としてはゴマ油、大豆

油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。調製された注射液は通常適当なアンプルに充填される。直腸投与に用いられる坐剤は、エンドセリンの活性を抑制する抗体またはその塩を通常の坐薬用基剤に混合することによって調製される。

上記の経口用または非経口用医薬組成物は、活性成分の投与量に適合するような投薬単位の剤形に調製されることが好都合である。かかる投薬単位の剤形としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、注射剤（アンプル）、坐剤などが例示され、それぞれの投薬単位剤形当たり通常5~500mg、とりわけ注射剤では5~100mg、その他の剤形では10~250mgの化合物エンドセリンの活性を抑制する抗体が含有されていることが好ましい。

なお前記した各組成物は、エンドセリンの活性を抑制する抗体との配合により好ましくない相互作用を生じない限り他の活性成分を含有してもよい。

実施例

以下に実施例を示して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるべきものではない。

後述の実施例で用いられているマウスモノクローナル抗体AwETN40aを産生するハイブリドーマ細胞AwETN40は財団法人発酵研究所(IFO)に受託番号IFO 50168として昭和63年7月14日から寄託されている。また該ハイブリドーマは通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所(FRI)に受託番号FERM BP-1950としてブダペスト条約に基き昭和63年7月12日から寄託され、FRIに保管されている。

AwETN40が産生するマウスモノクローナル抗体AwETN40aはエンドセリン-1のN末端領域を認識し、エンドセリン-2、ヒトビッグ-エンドセリン-1およびヒトビッグ-エンドセリン-1とは100%かそれ以上の交差反応性を示し、エンドセリン-3とは0.1%以下の交差反応性しか示さない。

実施例2

ラットにおける急性腎不全モデルにおけるエンドセリン-1抗体の腎機能改善作用

(i) 実験方法

7週令雄性 Sprague-Dawley ラット(体重約250g)をペントバルビタール(50mg/kg, 静注)により麻酔し、開腹し、両腎動脈にクリップをかけて結紮した。45分後にクリップをはずし、再灌流し、閉腹縫合した。再灌流後3時間目に尾静脈から、20時間目に腹部大動脈から、ヘパリンを含む注射筒にて採血し、遠心して血漿中尿素窒素は、尿素窒素-テストワコー(和光純薬工業株式会社)を用いて測定した。

エンドセリン抗体AwETN40a又はマウスIgGは、腎動脈結紮の5分前、再灌流の5分前、再灌流1時間後および2時間後の4時点で尾静脈より0.1ml/ラットの容量で投与した。

(ii) 実験結果

抗体は0.88×4回および8.8×4回nmol/ラットの用量において、血漿中尿素窒素の上昇(腎機

実施例1

エンドセリン-1のラット血圧反応に対する拮抗作用

(i) 実験方法

雄性Wistar ラット(体重250~300g)をペントバルビタール麻酔下に用いた。右頸動脈に挿入したカニユーレより血圧を測定した。エンドセリン-1 0.3nmol/kgを静注投与し血圧に対する作用を調べた。1時間後にmAb AwETN40a 10nmol/kgを静注投与して1分後にエンドセリン-1を同用量静注投与し血圧に対する作用を調べた。

(ii) 実験結果

下表にまとめて示す。

	mAb投与後		抑制率(%)
降圧	-28.3mmHg	-4.1mmHg	85.5%
昇圧	+31.6mmHg	+10.4mmHg	67.1%

mAbはエンドセリン-1の降圧および昇圧反応をそれぞれ85.5および67.1%抑制し、拮抗作用を有することが明らかとなった。

能低下の指標)を用量依存性に抑制した

	血漿中尿素窒素(mg/dl)	
	再灌流3時間後	再灌流20時間後
IgGコントロール	40.8±0.3	74.7±6.9
抗体(nmol/ラット)		
0.088×4回	31.2±4.5	65.6±6.8
0.88×4回	24.1±1.9*	41.8±13.1*
8.8×4回	19.7±1.6**	34.3±3.0**
Sham-operated	12.9±0.8	15.8±1.3

* P<0.05, ** P<0.01 VS. IgGコントロール(Student's t-test)

発明の効果

本発明の抗体はラット腎における虚血/再灌流による虚性血急性腎不全モデルにおいて、腎機能の低下を顕著に抑制することが判明した。

したがって、本発明の予防・治療剤はヒトなどの哺乳動物における虚血性腎不全などの予防・治療剤として有用であり、とりわけ、腎移植のため

のドナー腎の虚血障害予防剤として有用である。

代理人 大多和 明敏

代理人 大多和 曉子